Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. med. Bohnenkamp

Untersuchungen über die Prolanausscheidung bei Hyperthyreosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der
ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Margarete Bartning
aus Karlsruhe

1936

Dekan: Prof. Dr. Stühmer.

Referent: Prof. Dr. Jahn.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. Br.

Inhaltsübersicht.

A. Einleitung.
   1. Ergebnisse der experimentellen Forschung.
   2. Ergebnisse der klinischen Forschung.
   3. Begründung der Prolanuntersuchungen bei Hyperthyreosen.

B. Verfahren der quantitativen Bestimmung von gonadotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens.
   1. Theoretische Voraussetzung.
   2. Gang der Untersuchung.
      a) Herstellung der Hormonlösung.
      b) Auswertung am Tier.

C. Besprechung der Ergebnisse.

D. Zusammenfassung.

E. Schrifttum.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543125_0157

Untersuchungen über die Prolanausscheidung bei Hyperthyreosen.

A. Einleitung.

1. Ergebnisse der experimentellen Forschung.

Bei der kritischen Beurteilung Stoffwechselkranker, insbesondere solcher mit Hyperthyreosen, muß man sich immer vor Augen halten, daß es sich nicht um die Erkrankung eines einzelnen Organes handelt, sondern um die Erkrankung eines in stärksten Wechselbeziehungen stehenden Systems von Organen. So weit diese Wechselbeziehungen durch chemische Stoffe vermittelt werden, sind sie einer exakten, experimentellen Forschung zugänglich und haben deshalb in besonderem Maße die Aufmerksamkeit der Forscher erweckt.

Nicht in gleichem Maße war es bisher möglich, die Ergebnisse der experimentellen Forschung am Krankenbett zur Anwendung zu bringen. Die Gründe hierfür liegen einmal im Mangel geeigneter klinischer Untersuchungsmethoden, des weiteren in der eigentümlichen Verknüpfung chemischer und nervöser Reize, durch die sich die den Stoffwechsel beherrschenden Organe gegenseitig beeinflussen.

Insbesondere sind die chemischen und nervösen Reize, die die Tätigkeit der Schilddrüse anregen und hemmen, in hohem Maße ein Gegenstand der experimentellen und klinischen Forschung gewesen. Dabei ist als Ergebnis vielfacher Untersuchungen der letzten Jahre die Hypophyse als ein die Schilddrüse steuerndes Organ erkannt worden.

Es gelang Janssen und Loeser (1) u. a. durch Einspritzung von Hypophysenvorderlappenpulver bei jungen Meerschweinchen und Hunden eine spezifische

Veränderung der Schilddrüse nachzuweisen, die sich im Wesentlichen in Epithelwucherung, Vakuolenbildung und Schwinden des färbbaren Kolloid im histologischen Bild äußert. Andererseits bewirkt nach Loeser (2) und Klein (3) schon die Entfernung der Keimdrüsen bei weiblichen Meerschweinchen eine morphologisch nachweisbare Hyperaktivität der Schilddrüse. Diese Erscheinungen sind als Folge einer durch den Keimdrüsenausfall bedingten Gleichgewichtsstörung des der Schilddrüse übergeordneten Organs, der Hypophyse, aufzufassen, die sich in einer Mehrausschüttung der schilddrüsenwirksamen Substanz äußert. Diese Beobachtungen machen nun die Annahme wahrscheinlich, daß auch die beim Menschen nach Erlöschen der Ovarialtätigkeit häufig auftretenden klinischen Zeichen des Hyperthyreoidismus in gleicher Weise auf einer Mehrausschüttung des schilddrüsenwirksamen Hormons der Vorderhypophyse zu beziehen sind. Nach Bauer (4) führt die vermehrte Absonderung des thyreotropen Hormons aber nur dann zu nachweisbaren Erscheinungen, wenn die Ausschüttung abnorm groß ist oder der hormonale Reiz eine besonders leicht ansprechbare, das heißt reaktionsfähige Schilddrüse trifft.

Will man nun mittels klinisch möglicher Untersuchungsmethoden bei Thyreotoxikosen eine solche Mehrausschüttung des thyreotropen Hormons nachweisen, so liegt die besondere Schwierigkeit darin, daß entgegen den Behauptungen von Aron und Klein (5) keine Möglichkeit besteht, dieses in einer für klinische Zwecke geeigneten Weise quantitativ im Blut oder Urin zu bestimmen (6).

Denn es bleibt abzuwarten, ob die Feststellung Fellingers (7), nach dessen Beobachtungen das Blut bei der Basedow'schen Krankheit weniger thyreotropes Hormon enthält, sich bestätigen wird. Der Gehalt des normalen Blutes an thyreotropem Hormon ist nämlich so gering, daß es nur ganz selten gelingt, dasselbe sicher nachzuweisen (8). Das Gleiche gilt auch für den Nachweis im Harn. Es ist daher fraglich, ob unter physiologischen Bedingungen überhaupt eine Ausscheidung durch die Niere erfolgt. Bisher wurde eine solche nur unter experimentellen Bedingungen beobachtet (9, 10, 11).

Man hat jedoch mit Hilfe der von Junkmann und Schoeller (12) angegebenen Methode der Auswertung des thyreotropen Hormons versucht, den Gehalt des thyreotropen Hormons in der Hypophyse und in den einzelnen Organen mengenmäßig zu bestimmen (13, 14). Dabei zeigte sich, daß die Hormonmenge bei den einzelnen Tierarten sehr schwankt. In menschlichen Hypophysen fand man bei einem Frischgewicht von 0,121 bis 0,390 g 5 bis 30 Einheiten. Auffallend war bei diesen Untersuchungen, daß der Hormongehalt bei Tuberkulose und sonstigen chronischen Infekten höher war als bei anderen Erkrankungen (15).

Alle Bemühungen, das Hormon außerhalb der Hypophyse (14) und des Liquors (16) nachzuweisen, sind bisher ohne Erfolg geblieben. Nach Sturm und Petsch (17), ferner Sturm und Schöning (18) soll es zwar in verschiedenen Organen (Nebennierenmark, Ovarium, Leber, Milz, Pankreas, Epiphyse, Herzmuskel) zu finden sein, jedoch wurden diese Angaben bisher nicht bestätigt.

Nach den hier aufgeführten Befunden erscheint die Hypophyse als übergeordnetes Organ über die Schilddrüse. Es gibt nun auch Beobachtungen, nach denen das von der Schilddrüse abgegebene Schilddrüsenhormon die Produktion des spezifischen Wirkstoffes in der Hypophyse zu hemmen vermag.

Nach den Untersuchungen von Kuschinski (18) setzt Thyroxin die Produktion und die Abgabe von thyreotropem Hormon in der Hypophyse herab und stellt damit die Schilddrüse ruhig. Die Verminderung der Hormonmenge tritt aber auch nach Verabreichung von Dijodtyrosin, Dijodthyronin und kleinen Mengen anorganischen Jodes ein (20, 21).

Diese Befunde haben zu der für die Therapie wichtigen Erkenntnis geführt, daß auch die Wirkung des Jods auf die Schilddrüse durch die Hypophyse vermittelt wird; denn die bekannte dämpfende Wirkung kleiner Jodmengen, wie sie praktisch zur Beruhigung der krankhaft veränderten Schilddrüse ausgenutzt wird, erfolgt auf dem Wege über die Hypophyse (20, 22). Der Angriffspunkt liegt also nicht allein in der Schilddrüse, wie man bisher angenommen hat, sondern auch in der Hypophyse. Es wäre demnach hier der höchst sinnvolle

Wirkungsablauf ausgebildet, nach dem das übergeordnete Organ das Erfolgsorgan zur Mehrleistung veranlaßt, die Reize des Erfolgsorgans auf das übergeordnete Zentrum rückwirken und dessen Reizerzeugung hemmen.

Auf Grund dieser Beobachtungen darf man auch vermuten, daß der Hypophyse bei den erwähnten Formen der Schilddrüsenerkrankungen vielleicht eine Bedeutung zukommt. Bisher liegen außer den experimentellen Befunden dafür allerdings nur anatomische Veränderungen in der Hypophyse als Unterlage vor (22). Durch ihre Mannigfaltigkeit und ihr wechselndes Aussehen wird die Deutung dieser morphologischen Veränderungen aber sehr erschwert. Dazu kommt noch, daß sich die gleichen anatomischen Veränderungen in der Hypophyse auch bei anderen Erkrankungen beobachten lassen. Endlich ist zu berücksichtigen, daß es bisher nicht möglich ist, den jeweiligen Funktionszustand der Hypophyse aus ihrem anatomischen Bild zu erkennen, wie dies für die Schilddrüse zutrifft. Daher kann auch die alleinige anatomische Untersuchung die Kenntnis funktioneller Wechselbeziehungen zwischen endokrinen Drüsen nur eingeschränkt fördern. Zu ihrer Vervollständigung müssen deshalb immer funktionelle und chemische Untersuchungen mit herangezogen werden. — Trotz aller zahlreichen Bemühungen ist es bisher jedoch noch nicht möglich, ein klares Bild über die normale Sekretionsleistung der Hypophyse zu gewinnen. Bekannt ist nur, daß sie durch Thyroxin und andere jodhaltige Stoffe zu beeinflussen ist. Für eine direkte Beeinflussung spricht auch ferner die Beobachtung, daß der Gehalt der Hypophyse an thyreotropem Hormon abnimmt, wenn dem Organischen thyreotropes Hormon zugeführt wird (24, 25).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß zwischen Hypophyse und Schilddrüse Steuerungen bestehen, in welche die Schilddrüsenstoffe, Thyroxin, Dijodtyrosin, anorganisches Jod und andererseits thyreotropes Hormon eingreifen können. Dabei steht fest, daß das thyreotrope Hormon der Uebermittler der Reize von der Hypophyse zur Schilddrüse ist, während umgekehrt der eindeutige Beweis noch aussteht, daß die jodhaltigen Stoffe die Uebermittler von der Schilddrüse zur Hypophyse sind (26).

Eine weitere wichtige Beobachtung, durch die die Kenntnis der Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse vertieft worden ist, ist die Feststellung der antithyreotropen Wirkung des menschlichen und tierischen Blutes, die zuerst von Loeb in Amerika (59) und Schneider (60) in Deutschland vermutet, aber erst von Collip und Anderson bewiesen wurde (27, 28).

Diese antithyreotrope Wirkung wurde bisher im Blute, in der Leber und in der Milz von Tieren gefunden, die lange Zeit mit thyreotropem Hormon behandelt worden waren. Ferner konnte man feststellen, daß auch schon das normale menschliche und tierische Blut eine geringe hemmende Wirkung gegen das thyreotrope Hormon besitzt, deren Anreicherung aus dem normalen Blut durch geeignete Verfahren erreicht werden konnte (29 bis 33).

Es ist bemerkenswert, daß diese Schutzwirkung im Blute von Patienten mit Basedow'scher Krankheit fehlt, nach Untersuchungen von Herold (34), sowie Scowen und Spence (35).

Das Wesen und die Bedeutung dieses Schutzstoffes ist noch ungeklärt. Ueber den Bildungsort ist noch nichts Sicheres bekannt. Bemerkenswert und für die vorliegenden Untersuchungen wichtig ist jedoch die Feststellung der besonderen Eigenschaften der hemmenden Wirkung gegen das thyreotrope Hormon. Man kann z. B. durch Zufuhr von gonadotropem Hormon aus Hypophysenvorderlappen ebenfalls Anti-Wirkungen erzeugen, die die Wirkung des gonadotropen Hormons aufheben (36). Es ist jedoch nicht möglich, mit diesem gonadotropen Anti-Stoff die Wirkung des thyreotropen Hormons zu hemmen, und ebenso ist es auch nicht möglich, mit Anti-Stoffen, die gegen thyreotropes Hormon gerichtet sind, die Wirkung von gonadotropem Hormon zu unterdrücken. Damit erscheint es ausgeschlossen, daß eine Beeinflussung der Prolanausscheidung, wie sie in der vorliegenden Arbeit untersucht werden soll, durch den Ausfall des anti-thyreotropen Wirkstoffes im Blute der Basedow-Kranken stattfindet.

2. Ergebnisse der klinischen Forschung.

Nicht nur die Ergebnisse der experimentellen Forschung, über die bisher kurz berichtet wurde, haben die Aufmerksamkeit bei Schilddrüsenerkrankungen auf die Hypophyse gelenkt, sondern auch wichtige klinische Beobachtungen. Man hat dabei gefunden, daß neben der Hypophyse auch bestimmte zentral-nervöse Stellen an der Entstehung der Erkrankung ursächlich beteiligt sind (37). Obwohl einige Kliniker die Möglichkeit eines primären hypophysären Basedow in Betracht ziehen, lehnt Schittenhelm (38) diese Vermutung ab. Er begründet diese Behauptung mit der experimentellen Erfahrung, daß es nicht gelingt, durch langdauernde Verabreichung von thyreotropem Hormon beim gesunden Tier (Kaninchen, Hund, Affe) eine Basedow'sche Krankheit zu erzeugen, oder auch nur Krankheitserscheinungen hervorzurufen, wie sie sich bei dauernder Verabreichung von Thyroxin oder Thyreoidin-Präparaten einstellen (39). Es tritt vielmehr eine Gewöhnung an das thyreotrope Hormon ein, die darin besteht, daß die Schilddrüse nicht mehr reagiert. Aehnliches kann man bei Menschen beobachten, die ganz verschieden auf thyreotropes Hormon reagieren. Manche zeigen einen typischen thyreotoxischen Symptomenkomplex, manche nicht. Andere wiederum, die diese Krankheitserscheinungen anfangs zeigen, reagieren bei späteren Verabreichungen in dieser Hinsicht immer schwächer.

Diese zeitliche Begrenzung der Hormonwirkung hat aber zur Aufdeckung des anti-thyreotropen Wirkstoffes im Blut geführt, und findet damit ihre Erklärung. Das Fehlen dieses Stoffes im Blut von Basedow-Kranken, von dem oben berichtet wurde, würde aber gerade die Möglichkeit eines primären hypophysären Basedow nicht ausschließen. Dafür spricht auch die kürzlich von Loeser (59) an Meerschweinchen gemachte Beobachtung, daß es durch geeignete Dosierung des thyreotropen Hormons möglich ist, die primär eingetretenen Erscheinungen der Hyperthyreose nicht nur zu unterhalten, sondern sie sogar bis zum tödlichen Ausgang vorzutreiben.

Ferner hat Geyer (40) eine größere Zahl von Beobachtungen veröffentlicht, welche an der ursächlichen Bedeutung der seelischen Erschütterungen für die Entstehung bestimmter Fälle von Morbus Basedow kaum zweifeln lassen. Die Wirkung kommt nach Geyers Auffassung durch Vermittlung der vegetativen Zentren des Zwischenhirns zustande. Die übergeordnete Bedeutung der grauen Substanz des Zwischenhirns für die vegetativen Funktionen der Wärmeregulation, der Vasomotilität, der Schweiß-, Speichel- und Talgdrüsensekretion, des Stoffwechsels und des Wasserhaushaltes ist durch die klinische Beobachtung an Encephalitikern und durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen als sicher erwiesen worden. Durch Zwischenhirnlaesion können ganz ähnliche vegetative Funktionsstörungen hervorgerufen werden, wie durch den Morbus Basedow. Auch Fälle, bei denen die Basedow'sche Krankheit kombiniert mit anderen, sicher durch Zwischenhirnschädigung bedingten endokrinen und Stoffwechselstörungen auftrat, legten die Vermutung einer cerebralen Genese dieser Basedowfälle nahe.

Auch E. Risak (41) hat aus dem Krankenmaterial der Chvostek'schen und Eppinger'schen Klinik und unter Heranziehung von Krankheitsbeschreibungen der älteren Literatur eine größere Zahl von Fällen veröffentlicht, bei denen einwandfrei ein echter Morbus Basedow während oder im Gefolge einer Encephalitis aufgetreten ist. Die Symptomatologie ist in diesen Fällen vollständig: Ein- oder doppelseitiger Exophthalmus, die klassischen Augensymptome, Tremor, Schwitzen, Durchfälle, Menstruationsstörungen, Grundumsatzsteigerung und Lymphozytose. Die Schilddrüse war bei einem Teil der Patienten deutlich vergrößert mit fühlbarem Gefäßschwirren, bei dem anderen Teil, wenigstens klinisch, nicht nachweisbar verändert. Gerade diese Fälle ohne Struma, wie sie ja auch sonst mitunter bei Basedow vorkommen, sprechen nach Risak dafür, daß eine Stoffwechselsteigerung und überhaupt das klinische Bild des Hyperthyreoidismus nur allein auf zentralnervösem Wege durch Zwischenhirnlaesion, ohne Beteiligung der Schilddrüse entstehen kann.

Das Zwischenhirn soll nämlich die Peripherie — auch die Schilddrüse — erstens durch Vermittlung des

sympathischen Nervensystems und zweitens auf humoralem Wege, und zwar nicht nur indirekt durch die Hypophyse, sondern auch unmittelbar durch eigenes Inkret beeinflussen. R. Gaupp (42) konnte, in Verfolg der Untersuchungen von Scharrer an Kaltblütern und auch bei Menschen im Nucleus supraopticus, im Nucleus paraventricularis und im homologen Kernen sekretorisch tätige Ganglienzellen mit kolloidgefüllten Vakuolen und endozellulären Kapillaren nachweisen. Nach H. Voß (43) soll in dieser „Zwischenhirndrüse" und im Hypophysenvorderlappen das thyreotrope Hormon produziert werden und beim Tier die für die Hyperfunktion charakteristischen histologischen Veränderungen der Schilddrüse und beim stoffwechselgesunden Menschen häufig das Symptomenbild des Hyperthyreoidismus bewirken. Es ist aber bisher nicht möglich gewesen, zu beweisen, daß diese kolloidhaltigen Nervenzellen auch tatsächlich Hormone oder hormonartige Stoffe bilden können.

Nach Voß muß man also beim Zusammentreffen von Basedow'scher Krankheit und cerebralen Herderscheinungen, je nach der Vorgeschichte und der Verbindung der klinischen Symptome den ursächlichen Zusammenhang in zwei verschiedenen Richtungen suchen. Entweder handelt es sich um eine primäre Gehirnerkrankung, etwa um eine Encephalitis, die durch Mitbeteiligung der Zwischenhirn- und Mittelhirnzentren und sekundäre Beeinflussung der Schilddrüse das klinische Bild des Basedow hervorruft, oder es handelt sich um eine örtliche Gehirnschädigung, durch die toxische Wirkung des Schilddrüsenhormons, dessen besondere Affinität zu bestimmten Hirnteilen nach Voß und anderen (44, 45) wohl als erwiesen gelten darf.

Für die Pathogenese des Morbus Basedow bleibt also zu berücksichtigen, daß die Schilddrüse, vegetative Zentren des Zwischenhirns, Hypophyse und sympathisches Nervensystem unlöslich verbundene Glieder einer in sich geschlossenen Kette darstellen. In die vielfältige Wirkungssteuerung greifen außerdem die übergeordneten Zentren des Hirnstammes und der Hirnrinde, die übrigen innersekretorischen Drüsen und die peripheren Erfolgsorgane ein. Krankhafte Störungen oder Ausfall eines Gliedes dieser funktionellen Einheit führt zu

einer Störung des Funktionsganzen, die klinisch etwa als Basedow'sche Krankheit, Hyperthyreose oder vegetative Stigmatisation in Erscheinung treten kann.

Nur selten jedoch gelingt es am Krankenbett, aus der Fülle der Krankheitssymptome den primären Herd der Störung herauszuschälen, besonders wenn keine so beunruhigenden Krankheitserscheinungen dem eigentlichen Leiden vorausgegangen sind. In einem Falle von pluri-glandulärer Störung, der an der Freiburger Medizinischen Universitätsklinik beobachtet wurde, war es jedoch möglich, einen Einblick in das Krankheitsgeschehen und in die ursächlichen Zusammenhänge zu gewinnen. Da dieser Fall die in den bisherigen Ausführungen mitgeteilten klinischen Beobachtungen zu ergänzen geeignet ist, soll darüber kurz berichtet werden.

Es handelt sich um ein 26jähriges Mädchen, das wegen einer hoch fieberhaften Erkrankung unklarer Aetiologie in klinische Behandlung kam. Der auffälligste Befund, der bei der Aufnahme erhoben wurde, war das Bestehen einer sehr ausgeprägten Akromegalie, ferner das Bestehen eines Diabetes mellitus, der nach Angaben der Patientin schon seit Jahren bestand, aber niemals ärztlich behandelt worden war, trotzdem die Patientin, von Beruf Krankenschwester, wußte, daß bei mehrfachen Untersuchungen zwischen 5 und 7 % Zuckerausscheidung im Urin festgestellt worden war. Wegen einer sehr starken Struma, die bei der Aufnahme die Größe eines Kleinkindskopfes hatte, war sie in ärztlicher Behandlung gewesen. Des weiteren litt die Patientin an Dysmenorrhoen, die Menses waren immer unregelmäßig, meist in großen Zeitabständen von 8 bis 10 Wochen.

Im Verlauf der klinischen Untersuchungen, die sich auf die Akromegalie-Symptome bezogen, wurde im Röntgenbild eine stark vergrößerte und verbreiterte Sella turcica gefunden, hingegen keine cerebralen oder ophthalmologischen Tumorsymptome. Ueber die Entstehung der Akromegalie ist zu sagen, daß die Patientin selbst beobachtete, daß sie seit ihrem 18. Lebensjahr noch erheblich an Größe zugenommen habe, und in kurzer Zeit sich auch die entstellenden Veränderungen des Gesichtsskelettes ausbildeten in Form der stark vorspringenden Akra. Gleichzeitig entwickelte sich eine

Umformung zu einer mehr männlichen Erscheinung mit stark entwickeltem, über die Hüftbreite hinausgehendem Schulterskelett, kräftigem, langem Thorax. Als Auswirkung der gestörten Sexualfunktion war ein ausgesprochen männlicher Behaarungstyp entwickelt mit männlicher Bart- und Schambehaarung.

Die wochenlange Behandlung des Diabetes mellitus hatte das auffällige Ergebnis, daß der Blutzucker konstant um 200 bis 300 mg % schwankte, gleichgültig, ob 40 oder 120 E.H. Insulin pro Tag gegeben wurden. In gleicher Weise schwankten die Zuckerausscheidungen zwischen 0.1 und 7 % unabhängig von den Insulingaben. Lediglich die Azetonurie, die anfangs sehr hoch war, konnte durch Diät und Insulin zum Verschwinden gebracht werden.

Die in der Anamese angegebene Störung der Ovarialfunktion wurde dadurch bestätigt, daß während der 4monatigen klinischen Behandlungszeit einmal die Menses, 2 Tage dauernd, auftraten.

Die Schilddrüsenvergrößerung verursachte thyreotoxische Erscheinungen, obwohl es sich der äußeren Form nach um keine Basedow-Struma handelte. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß gleichzeitig ein Absceß in der Struma bestand, hervorgerufen durch kurpfuscherische Jodipineinspritzungen, der das anfängliche septische Fieber verursachte. Aber auch nach Ausheilen des Abscesses waren vasomotorische Störungen, Tremor der Finger, Neigung zu starkem Schwitzen und eine Grundumsatzerhöhung bis zu 36 % festzustellen.

Faßt man die Symptome zusammen, so läßt sich Folgendes feststellen: 1. eine sichere Funktionssteigerung der Hypophyse, ausgeprägt in den Zeichen der Akromegalie; 2. eine Funktionssteigerung der Schilddrüse mit Struma und Hyperthyreose; 3. eine Störung des Zuckerstoffwechsels mit auffälliger Unbeeinflußbarkeit durch Insulin und einem starren Festhalten des Blutzuckers an bestimmter, gleichbleibender Höhe; 4. eine Störung der Ovarien mit Dysmenorrhoen und Masculinisierung.

Ohne Schwierigkeit lassen sich alle vier Symptomengruppen auf eine primäre Störung der Hypophyse zurückführen. Auf Grund unserer Kenntnisse der Funk-

tionen der Hypophyse müssen wir annehmen, daß in diesem Krankheitsbilde eine Ueberproduktion mehrerer Hypophysenvorderlappenhormone vorliegt. Nämlich 1. das Wachstumshormon (Akromegalie), 2. das thyreotrope Hormon (Struma mit Hyperthyreose), 3. das gonadotrope Hormon (Dysmenorrhoen, ovarielle Störungen), 4. das contrainsuläre Hormon (Diabetes mellitus von besonderer, oben bezeichneter Art).

Im Verfolg dieses und anderer Fälle wurde die Frage erhoben, ob nicht durch eine exakte, klinische Methode eine Unterscheidung der Fälle von Hyperthyreosen in solche von primär thyreogener Genese und solche mit zentraler Aetiologie, also z. B. Hypophysenstörung, möglich sei.

Zur Beantwortung dieser Frage könnten Hormonbestimmungen von Hypophysenhormonen beitragen. Jedoch ist bisher nur das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens einer klinischen Bestimmung zugänglich, das thyreotrope Hormon, wie oben ausgeführt, nicht (55). Das Verhalten des gonadotropen Hormon, genauer die Höhe seiner Ausscheidung mit dem Urin, ist bisher nur ungenügend bei dieser Krankheit untersucht worden. Sie ist daher Gegenstand der vorliegenden experimentellen Untersuchung. Dieselbe soll durch folgende experimentelle Voraussetzungen eingehend begründet werden.

3. Begründung der Prolan-Untersuchungen bei Hyperthyreosen.

Seit 1925 konnte Zondek (46) in sehr zahlreichen Versuchen beweisen, daß die Auslösung der sexuellen Reife im Ovarium des infantilen Tieres durch Zuführung von Hypophysenvorderlappensubstanz zu erzielen ist. Das im Vorderlappen gebildete Hormon bringt den follikulären, bezw. spermatozytären Apparat in Gang, es ist ein übergeordnetes, geschlechtsunspezifisches Sexualhormon. Wird einem infantilen Tier die Hypophyse entfernt, so tritt keine Geschlechtsreife ein, bei einem geschlechtsreifen Tier hört die Follikel- bezw. Spermienbildung auf. Dieser Ausfall kann durch Trans-

plantation von Hypophysenvorderlappengewebe oder durch Einspritzung von geeigneten Extrakten verhindert werden. Am kastrierten Tier ist die Transplantation aber unwirksam, der Angriffspunkt der Hypophysenvorderlappenhormone liegt also im Ovar, bezw. Testikel. Ob es sich um ein oder zwei Hormone handelt, ist noch nicht sicher erwiesen. Zondek nimmt an, daß zwei Hormone, ein Follikelreifungshormon (Prolan A) und ein Luteinisierungshormon (Prolan B) wirksam sind, während amerikanische Autoren, vor allem Evans (47) und andere nur ein Hormon vermuten, das zu seiner Wirkung eines accessorischen Faktors (Synprolan) bedarf. Der erste Prolannachweis außerhalb des Hypophysenvorderlappens gelang Zondek 1926 im Schwangerenharn, wo in schon gelöster Form große Mengen pro Liter gefunden worden sind. Daß dieser wirksame Stoff, wie sich später herausstellte, während der Gravidität wahrscheinlich in der Placenta gebildet wird, schmälert nicht die Bedeutung der hierauf aufgebauten Methode des Prolannachweises im Harn nach Aschheim und Zondek.

Die Frage, ob eine gegenseitige Beeinflussung der Sekretionshöhe zwischen gonadotropem und thyreotropem Hormon besteht, ist durchaus nicht mit Sicherheit zu beantworten (48). Bekannt ist wohl die Tatsache, daß eine Aenderung der Sekretionshöhe des gonadotropen Hormons eine solche des thyreotropen Hormons zur Folge haben kann (49). Erinnert sei dabei an die Veränderungen der Schilddrüsentätigkeit während der Schwangerschaft, also in einer Zeit höchster Produktionssteigerung des Hypophysenvorderlappens, die sich auch in einer anatomischen Vergrößerung der Drüse und Umbau der histologischen Struktur äußert. In ähnlicher Weise tritt eine Steigerung der Produktion des thyreotropen Hormons der Hypophyse, parallel der Mehrausschüttung des gonadotropen Hormons, nach Aufhören der Geschlechtsfunktion oder nach Kastration (50) auf, die, wie Loeser (51) zeigen konnte, durch Dijodtyrosin-Gaben vermindert werden kann. Dijodtyrosin ist danach in der Lage, auf dem Wege über die Hypophyse die Schilddrüsentätigkeit ruhig zu stellen und die klimakterischen Wallungen günstig zu beeinflussen.

Klinische Untersuchungen über die Prolanausscheidungen bei Basedow-Kranken liegen nur in wenigen Fällen vor. So fand Zondek (46) bei 5 Frauen mit schwerem Basedow nur in einem Fall eine erhöhte Sekretion von 110 M.E.H. pro lt Harn. Der gleiche Verfasser fand bei akromegalen Frauen, sowie bei Myxoedem nur selten eine erhöhte Prolanausscheidung. Bei 4 Frauen mit Schizophrenie im Alter von 17 bis 30 Jahren niemals eine erhöhte Prolanausscheidung, obwohl die Schizophrenie meist mit schweren menstruellen Störungen und Atrophie des Utèrus einhergeht. Nach Zondek tritt nur eine erhöhte Prolan-Ausscheidung bei Ausfall der Sexualfunktion und bei Tumorkranken außerhalb der Schwangerschaft auf.

Auch Jeffcoate (32) konnte Prolan B nie im Harn Nichtschwangerer feststellen. Prolan A jedoch bei Patienten, die wegen Basedow eine subtotale Thyreoidektomie erfahren hatten, ferner in Bestätigung früherer Beobachter in der Menopause, nach Kastration und bei bestimmten Tumoren.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es. zu untersuchen, ob bei den klinisch beobachteten und kritisch näher betrachteten Fällen von Stoffwechselkranken im Sinne von Hyperthyreosen eine Aenderung der Prolanausscheidung im Urin sich nachweisen läßt.

B. Methodik der quantitativen Bestimmung von gonadotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens in dem Harn Stoffwechselkranker.

1. Theoretische Voraussetzungen.

Will man kleinste Hormonmengen in dem Harn bestimmen, so muß man die Hormone konzentrieren, um am infantilen Tier eine nachweisbare biologische Reaktion zu erkennen. Dazu bedient man sich der Alkoholfällungsmethode nach B. Zondek. Wie weit man dabei konzentrieren muß, hängt von der ausgeschiedenen Menge Tagesharn ab, und ist nach der unteren Grenze festgelegt:

1. Durch die Feststellung Zondeks, daß der Harn der nichtschwangeren, geschlechtsreifen Frau, durchschnittlich 10 bis 50 M.E. pro lt enthält.

2. Durch die Tatsache, daß eine zu weitgehende Konzentration zu Hormonlösungen führt, die infolge Beimischung toxisch wirkender Harnbestandteile für die Versuchstiere unverträglich werden.

Die Harnmenge, die zur Alkoholfällung verwandt wird, ist daher vorher jedesmal zu bestimmen nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Es muß eine Hormonlösung erreicht werden, die innerhalb der normalen Ausscheidungsgrenzen liegt, d. h. zwischen 10 und 50 M.E. pro Liter.

2. Es muß so viel Hormonlösung gewonnen werden, daß mindestens 5 verschiedene Hormonkonzentrationen zur Prüfung verwandt werden können, die je an mindestens 3 Versuchstieren ausgetestet werden.

Beispiel: Bei einer durchschnittlichen Tagesmenge von 1000 bis 1500 ccm Harn genügen 400 ccm Harn zur Fällung. Wird die daraus gewonnene Hormonmenge in 15 ccm Lösungsmittel aufgenommen, so ergibt sich daraus eine Konzentration von 1 : 26,6, und erlaubt bei Injektion von $6 \times 0{,}3$ ccm = 1,8 ccm pro Tier den Nachweis von 20 ME bei 1000 ccm Tagesmenge und 30 ME bei 1500 ccm Tagesmenge Harn. Beträgt die Tagesmenge mehr, dann muß eine entsprechend größere Harnmenge zur Fällung benutzt werden.

Die Gewinnung von 15 ccm Lösung erlaubt eine Aufteilung in 5 verschiedene Verdünnungen, nämlich:

1. die Stammlösung, im Beispiel 1: 26,6. Von dieser werden zum Hormonnachweis bei Austestung an drei Tieren $3 \times 1{,}8$ = 5,4 ccm einschließlich einer kleinen Reserve = 6,0 ccm benötigt. Von dem Rest werden 6,0 ccm auf die doppelte Menge verdünnt. Man erhält

2. die erste Verdünnung mit 12 ccm einer Lösung von 1 : 13,3. Mit dieser Lösung können 40 ME nachgewiesen werden, wozu wieder 6,0 ccm benötigt werden. Der Rest von 6 ccm wird auf das Doppelte verdünnt, und man erhält

3. die zweite Verdünnung mit 12 ccm einer Lösung 1 : 6,6 entsprechend einer Hormonmenge von 80 ME.

4. Die 3. Verdünnung mit 12 ccm einer Lösung von 1 : 3,3 entsprechend einer Hormonmenge von 160 ME.

3. Die 4. Verdünnung mit 12 ccm einer Lösung von 1 : 1,65 entsprechend einer Hormonlösung von 320 ME.

2. Gang der Untersuchung.

a) Herstellung der Hormonlösung.

Der Tagesharn des Patienten wird sorgfältig gesammelt, die Menge gemessen, das spezifische Gewicht bestimmt, um sich einen kurzen Ueberblick über die jeweiligen Ausscheidungsverhältnisse der Niere zu verschaffen. Der frische Harn soll sofort untersucht werden, anderenfalls muß er konserviert werden durch Zusatz von etwas Kresol.

Ein der Tagesmenge entsprechendes Harnvolumen wird durch ein einfaches Filter 1—2 mal filtriert, die Reaktion mit Lakmus geprüft, mit 10%iger Essigsäure bis zur schwach lakmussauren Reaktion angesäuert und in einem großen Glasgefäß mit der 4fachen Menge Alkohol versetzt (es wird hier benzinvergällter, 96%iger Alkohol verwendet). Beim Umrühren, ca. 5 Min. lang, bildet sich ein weißer, flockiger Niederschlag, der sich langsam sedimentiert. Die Lösung bleibt 24 Stunden stehen. Im Falle einer guten Sedimentierung kann danach die überstehende klare Flüssigkeit mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt werden, anderenfalls muß die gesamte Menge zentrifugiert werden. Wenn der Niederschlag quantitativ gewonnen ist, wird er sofort mit 30 ccm Aether versetzt, gut durchgerührt, der Aether abzentrifugiert und verworfen. Die Substanz wird auf diese Weise mindestens 3 mal mit Aether gründlich behandelt, um das im Aether sehr leicht lösliche Follikulin und stark toxisch wirkende Harnbestandteile zu entfernen. Nach Abgießen des Aethers kann der Aetherrest mit Luft abgesaugt werden. Das gewonnene gelblich-weiße Pulver wird in 15,0 ccm Lösungsmittel aufgenommen. Man verwendet dazu nach Zondek am besten eine 0,8%ige sterile Traubenzuckerlösung, die die Reaktion der Tiere besonders unterstützt. Man läßt die Substanz mit dem Lösungsmittel mindestens 15 Min. stehen, rührt mehrmals gut durch und erhält dann meist eine intensiv gelb-braun gefärbte Lösung mit kleinen darin suspendierten Teilchen, die sich nicht lösen.

Durch 5 Minuten langes Zentrifugieren erhält man eine klare gelb-braune Lösung, die Stammlösung in oben skizziertem Beispiel, von der aus die anderen 4 Verdünnungen hergestellt werden.

Die Lösungen werden sofort zur Injektion verwandt und im Eisschrank bei ungefähr 0 ° bis 2 ° aufbewahrt.

b) Auswertung am Tier.

Ueber die Wahl der Versuchstiere und über das unterschiedliche Verhalten von Ratte und Maus liegen eingehende Untersuchungen von B. Zondek und Hamburger (53) vor. Es bestehen Unterschiede in der Wirksamkeit des gonadotropen Hormons bei Anwendung verschiedenen Ausgangsmaterials und verschiedener Tierarten.

Die Auslösung der gonadotropen Reaktion wird von der notwendigen Prolandosis nicht proportional dem Gewicht der Tiere bewirkt. So braucht die 30 g schwere Ratte nicht 5 mal so viel Prolan wie die 6 g schwere Maus, sondern nur $^1/_5$ der Mäusedosis, also eine RE = $^1/_5$ ME. Hamburger fand, daß diese Dosierung für Prolan aus dem graviden Harn, aus Placenta usw. zutreffe, daß sie aber für das aus dem Hypophysenvorderlappen gewonnene Material nicht zutreffe. Von dem aus diesem Ausgangsmaterial gewonnenem Hormon brauche die Ratte 2—5 mal soviel als die infantile Maus, hier beträgt also 1 RE = 2—3 ME. Lautenschläger (54) bestätigt diese Tatsache.

Bekannt sind die Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Ratte und Maus in den Aeußerungen des Sexualapparates auf den hormonalen Reiz. Wie Zondek ausführlich berichtet, treten Blutpunkte viel leichter und sogar oft ausschließlich nur bei der infantilen Maus auf. Diese ist daher für die Schwangerschaftsreaktion geeigneter. Hingegen reagiert die infantile Ratte leichter auf die östrogenen Stoffe.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden infantile, weibliche Mäuse verwandt. Für jede Hormonlösung wurden 3 Tiere benützt mit einem Gewicht von 6—8 g. Es wurden $6 \times 0{,}3$ ccm Hormonlösung den Tieren unter die Rückenhaut injiziert. Die erste Injek-

tion erfolgte unmittelbar nach Herstellung des Extraktes, am besten jeweils am Montag nachmittag. Die weiteren Injektionen erfolgten am folgenden Tage um 8, 13 und 18 Uhr, am übernächsten Tage um 8 und 13 Uhr. Man prüfte auf Oestrus im Scheidenabstrich am Donnerstag und Freitag. Nach 100 Stunden am Freitag wurden die Tiere mit Aether getötet und seziert.

Bei der Sektion wurde auf die makroskopischen Veränderungen am Ovar und Uterus geachtet. Negative Ergebnisse waren immer eindeutig zu erkennen, Vergrößerung am Ovar nicht immer, sodaß in zweifelhaften Fällen die histologische Untersuchung erfolgen mußte. Bei den hier ausgeführten Untersuchungen wurden Blutpunkte nicht beobachtet, hingegen in allen Fällen, die positiv bewertet wurden, eine erhebliche Vergrößerung und glasige Auftreibung der Uterinschläuche auf ein dem Dünndarm ähnliches Volumen mit den entsprechenden oestralen Veränderungen der Schleimhaut, ebenso eine deutliche Vergrößerung der Ovarien mit vorspringenden glasigen Follikeln. Als positiv für die entsprechende Verdünnung galt, wenn eines von den 3 Tieren eine deutliche Veränderung aufwies.

C. Besprechung der Ergebnisse.

Zur besseren Uebersicht sind die Ergebnisse in tabellarischer Form unter Berücksichtigung der Menstruationsverhältnisse, des Bestimmungstermins innerhalb des Cyclus, des klinischen Bildes in Stichworten und der unter Umständen vorangegangenen Therapie geordnet.

Von den 21 untersuchten Fällen mit typischen, zum Teil sehr schweren thyreotoxischen Erscheinungen sind 7 mit vermehrten Prolanausscheidungen gefunden worden. Es sind dies Fälle, die alle entweder bereits in der Menopause oder gerade in der klimakterischen Umstellung des hormonalen Systems begriffen sind, wo also auch die Möglichkeit einer einfachen klimakterischen Hyperthyreose vorliegen kann.

Die übrigen 14 Prolanbestimmungen betreffen immer jüngere Frauen mit dem voll entwickelten Bild einer Hyperthyreose. Bei 3 von diesen Fällen lagen schwere ovarielle Funktionsstörungen vor (Nr. 3, 5, 21 der Tabelle), bei den übrigen war der Sexualapparat, abgesehen von geringen zum Krankheitsbild gehörenden Verlaufsstörungen funktionstüchtig. Hier halten sich die Werte der Prolanausscheidung im Harn durchweg in den normalen Grenzen von 10 bis 30 ME pro lt.

In einem Falle (Nr. 3 Muselik) konnte auch nicht die kleinste faßbare Menge von 15 ME pro Liter ausgewertet werden. Es handelt sich um ein 15jähriges Mädchen, bei dem die Menstruation erst 3 mal in sehr unregelmäßigen Abständen aufgetreten war. Nach Zondek ist in der Pubertätszeit ein konstantes Verhalten der Prolanausscheidung überhaupt nicht nachzuweisen.

Bei dem Fall Speyer (Nr. 2) war es beachtlich, daß bei einer 2. Bestimmung, die 14 Tage nach erfolgter Thyreoidektomie vorgenommen wurde, kein Prolan mehr nachgewiesen werden konnte. Wie weit hierin eine Beziehung zwischen Schilddrüsenstörung und Prolanausscheidung zu erblicken ist, läßt sich an Hand dieses einzelnen Falles nicht sagen.

Der Fall König (Nr. 1) ist durch eine außergewöhnliche Magerkeit von 35,7 kg bei einer Größe von 1,65 m gekennzeichnet. Der Grundumsatz zeigte anfangs die auffallend große Steigerung bis 95 % gegenüber der Norm. Die Hautfarbe, besonders im Gesicht, an den Händen und Unterarmen war gerötet, es bestand eine hochgradige psychische und motorische Unruhe. Es ist das Bild einer endogenen Magersucht mit inkretorisch-vegetativen Störungen, das man in die von Schellong (61) aufgestellte Reihe der „roten Magersucht" einreihen kann. Schellong unterscheidet bekanntlich die „blasse Magersucht" der inkretorischen Schwäche von der „roten Magersucht" bei der Thyreotoxikose.

Der Fall Möhrle (Nr. 4) ist eine einfache klimakterische Hyperthyreose ohne sonstige Komplikationen. Entsprechend dem Ausfall der Ovarialfunktion findet sich eine mäßig erhöhte Prolanausscheidung. Die Behandlung bestand hier neben der symptomatischen Therapie in Röntgenbestrahlungen der Schilddrüse. Da-

zu ist zu bemerken, daß Habs (56) Röntgenbestrahlungen der Hypophyse bei Hyperthyreosen vornahm und in einzelnen Fällen wesentliche Erfolge erzielen konnte. Durch kombinierte Hypophysen-, Schilddrüsen-, Thymus-Bestrahlung gelang es, diese Erfolge teils bis zur völligen Heilung der Kranken zu steigern. Als besonderer Vorteil wird die schnelle Besserung der subjektiven Beschwerden nach Hypophysenbestrahlung erwähnt. Der Verfasser schlägt die alleinige Hypophysenbestrahlung bei thyreotoxischen Frauen im klimakterischen oder präklimakterischen Stadium vor, während er bei jüngeren Frauen erst nach Scheitern der Schilddrüsenbestrahlung diese Methode angewandt wissen will.

Von anderer Seite werden Hypophysenvorderlappenpräparate zur Behandlung vasomotorischer Störungen empfohlen. H. Rudsit (57) berichtet über günstige Erfolge, bei denen er durch Blutdruckkontrollen objektive Besserungen feststellen zu können glaubt. Er beobachtete nämlich, daß bei denjenigen Kranken, deren Blutdruckreaktion zuvor paradox war, d. h. der Blutdruck im Stehen niedriger war als im Liegen, wie es bei Hypotonie des Kreislaufs vorkommt, diese unmittelbar nach der ersten Praephyson-Injektion zur Norm überging und auch normal blieb.

Der Fall Egger (Nr. 9) ist durch klinisch sehr eindrucksvolle, durch nachträgliche pathologisch-histologische Untersuchungen nur unbefriedigend geklärte pluriglanduläre Störungen gekennzeichnet. Die Patientin war über 2 Jahre in dauernder klinischer Behandlung, die den fortschreitenden Verfall nicht aufzuhalten vermochte. Zunächst bestanden lediglich die Zeichen eines schweren Basedow mit vorübergehenden Steigerungen des Grundumsatzes bis 100 %, meist zwischen 40 und 60 %. Von Anfang an war eine auffällige arterielle Hypotonie festzustellen, in Verbindung mit der eine auffallende Pigmentierung der Haut an eine Funktionsstörung der Nebenniere denken ließ. Vielleicht ist die bei der späteren Sektion gefundene Atrophie des Nebennierenmarks als anatomisches Substrat dafür anzusehen. Die 3 mal durchgeführte Prolanbestimmung zeigte sehr wechselvolle Ergebnisse, bei denen mit zunehmender Schwere des Krankheitsbildes die abneh-

mende Prolanausscheidung auffällt: Von 555 ME im ersten Jahr der Erkrankung auf 277 ME nach einem Jahre und schließlich auf 55 ME 2 Monate vor dem Exitus. Es ist dabei die durch die Kreislaufinsuffizienz infolge einer Arhythmia absoluta und durch hormonale Störung von Seiten der Nebenniere verursachte Kachexie zu berücksichtigen.

Harth (Nr. 15), Schneider (Nr. 16) und Dold (Nr. 19) sind klinisch sehr schwere Fälle von Hyperthyreosen mit Grundumsatzsteigerungen zwischen 30 und 65 %, mit vorwiegender Kreislaufschädigung im Sinne einer Arhythmia absoluta und vorübergehenden Insuffizienzerscheinungen. Zeichen von Miterkrankung anderer inkretorischer Drüsen lagen nicht vor. Bei Harth (Nr. 15) und Schneider (Nr. 16) bestand die Menopause schon seit 10 bezw. 15 Jahren, erst in dieser Zeit haben sich die Symptome der Hyperthyreose herausgebildet bei schon vorher bestehender, nicht toxischer Struma. Hier ist also die auslösende Krankheitsursache in der klimakterischen Umstellung des innersekretorischen Systems zu suchen.

Ruf (Nr. 20). Bei dieser 70jährigen Patientin konnten im Urin noch 64 ME Prolan in der Tagesausscheidung festgestellt werden, was auffallend ist, da die Patientin schon seit 20 Jahren in der Menopause ist. Das Krankheitsbild zur Zeit der Untersuchung ist das eines alten Basedow-Rezidivs nach Strumektomie vor 10 Jahren, mit einem sehr ausgeprägten Exophthalmus, starkem Tremor und einer Grundumsatzsteigerung um 30 %. Als Besonderheit dieses Falles ist zu bemerken, daß die Patientin seit etwa 9 Jahre eine elephantiastische Schwellung beider Füße und Unterschenkel hat, mit blau-roter Verfärbung der Haut und Hyperceratose: dazu kommt eine braun-rote Pigmentierung der Unterarme und Hände. Diese lokalisierten Stoffwechselstörungen werden von den Freiburger Dermatologen als lokales Myxoedem bei Basedow in ungewöhnlicher Ausdehnung bezeichnet. Da diese Erscheinungen ein Jahr nach erfolgter Strumaresektion aufgetreten sind, ist die Möglichkeit einer Funktionsstörung seitens der Schilddrüse anzunehmen. Aber gerade diese dissociierte Funktionsstörung, teils als Hypofunktion bei dem lokalen Myxoedem, teils als Hyperfunktion beim Stoff-

wechsel und den nervösen Erscheinungen läßt doch die Frage nach einer zentral bedingten Störung offen.

Als besonderer Fall ist schließlich noch Fall Bohnenstengel (Nr. 21) zu erwähnen. Hier waren wieder mehrere Symptomengruppen kombiniert, hinter denen man als gemeinsame Ursache die Hypophyse vermuten könnte. Bei dem 23jährigen Mädchen begann die Erkrankung mit Dysmenorrhoen, großen, unregelmäßigen Intervallen der Menses, mit Sistieren derselben für $1^1/_2$ Jahre und mit nur kurzer Dauer für 1—3 Tage, auch späterem Wiederauftreten. Entsprechend der ovariellen Unterfunktion bestand ein infantiles Genitale. Zu diesen Anfangssymptomen kamen dann später Stoffwechselstörungen, und zwar 1. Störungen im Fettstoffwechsel mit charakteristischem Fettansatz, der auf Beckengegend und Oberschenkel beschränkt war; 2. Neigung zur Wasserretention, die besonders vor Einsetzen der Menses und nach Belastung mit Kochsalz bei sonst salzfreier Kost zum Ausdruck kam; 3. es bildete sich im Laufe der Erkrankung eine weiche Adenomstruma aus mit starken thyreotoxischen Erscheinungen in Form einer Grundumsatzsteigerung zwischen 30 und 60 %, Tremor, starkem Schwitzen und vasomotorischen Störungen. Direkte Hypophysenveränderungen waren im Röntgenbild oder ophthalmologisch nicht nachweisbar. Die zweimal in einem Abstand von einem Jahr vorgenommenen Prolanbestimmungen ergaben jedes Mal nur ganz geringe Ausscheidungen im Urin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich eine vermehrte oder verminderte Prolanausscheidung im Harn von Kranken mit thyreotoxischen Erscheinungen nicht konstant nachweisen läßt. Ein klinisch faßbarer Zusammenhang zwischen dem Mehrgehalt der Hypophyse an thyreotropem Hormon und der Höhe der Ausscheidung von gonadotropem Hormon läßt sich durch den Prolannachweis im Harn nicht nachweisen.

D. Zusammenfassung.

1. Bei 21 Fällen von Hyperthyreosen wird im Harn der Prolangehalt bestimmt.
2. Ein für Hyperthyreosen konstantes Verhalten der Prolansekretion läßt sich dabei nicht nachweisen. Bei allen Fällen, in denen eine eindeutig vermehrte Prolanausscheidung vorliegt, ist der Zustand des Sexualapparates zu berücksichtigen. Bei 25 % der Fälle mit erhöhter Prolanausscheidung besteht Klimakterium, das allein schon eine Prolanvermehrung bedingt. Bei 5 % bestehen schwere innersekretorische Störungen von Seiten des Ovariums und der Nebennieren. Bei den restlichen 70 % aller Fälle ist keine vermehrte Prolanausscheidung im Harn nachzuweisen.
3. Eine Beteiligung der Hypophyse am Entstehen einer hyperthyreotischen Stoffwechselstörung läßt sich durch die Prolanbestimmungen im Harn nicht nachweisen.

Name	Alter	Menstruationsverhältnisse, Beginn, Verlauf, Menopause, Gravidität		Klinisches Bild der Hyperthyreose	Stadium der Erkrankung und vorhergehende Therapie z. Z. der HVH.-Bestimmung	Termin der HVH.-Bestimmung innerhalb des Cyclus	Urin Tagesmenge spez. Gewicht	Prolanausscheidung in ME.
1. König, M.	52	Menarche 19 J. Menopause 48 J. Menstruation: **alle 4 Wochen** 4—5 Tage	7	Grundumsatz + 94%, + 63%, Blasse kachektische Frau, Knotenstruma, Tachykardie (108), Tremor, starkes Schwitzen.	unveränderter Zustand, G.U. + 63, Tachykardie (100), Luminaletten, Eiskravatte, salzarme und Rohkost	Menopause	1100 ccm 1030	275/1 302 pro Tag
2. Speier, R.	43	Menarche 14 J. Menstruation: **alle 15—29 Tage** 3 Tage	4	Grundumsatz + 47%, + 59%. Blasse, magere Frau, geringe diffuse Struma, Tachykardie (110), Tremor, Unruhe, starkes Schwitzen, seltener Lidschlag, Lymphozytose.	Während Röntgenbestrahlung G.U. + 59, Tachykardie, Röntgenbestrahlung Dijodtyrosin, wechs. m. Chinin. Eiweißarme Kost	8 Tage post M. 20 Tage ante M.	3200 ccm 1015	33/1 105 pro Tag
3. Muselik, E.	15	Menarche 14 1/2 J. Menstruation: unregelmäßig, bisher 3 mal	—	Grundumsatz + 42%, + 43%. Blasses mageres Mädchen, mittelgroße diffuse Struma mit deutlicher Pulsation, Tachykardie (100), Tremor, Glanzauge, Lymphozytose.	Zwischen 6. und 7. Rö-Bestr.-Tachykardie. Chineonal, Rohkost, außer Rö-Bestr.	20 Tage post M.	2500 ccm 1012	weniger als 15/1—weniger als 36 pro Tag
4. Möhrle, K.	56	Menarche 13 1/2 J. Menopause 46 J. Menstruation: **alle 4 Wochen** 4—5 Tage	—	Grundumsatz + 47%, + 32%, + 24%. Gesund aussehende Frau, deutliche Vasolabilität. Tachykardie (120). Tremor, Schwitzen, Haarausfall, kleine knotige Struma.	Zwischen 3. und 5. Rö-Bestr.-G.U. + 32%, Rö-Bestr. Chineonal, Dijodtyrosin.	Menopause	920 ccm 1026	80/1 73 pro Tag
5. Schaub, F.	26	Menarche 18 J. Menstruation bis vor 1/2 Jahr unregelmäßig	—	Grundumsatz + 52%, + 35%, + 42%. Sehr guter Ernährungszustand, starke Vasolabilität. Mittelgroße diffuse Struma, Tachykardie (120), Glanzauge, Tremor, Schwitzen.	Besserung des Allgemeinbefindens, G.U. 20%, Puls 84, Dijodtyrosin, wechs. m. Chineonal, eiweißarme Kost.	18 Tage post M. 8 Tage ante M.	275 ccm 1031	30/1 8 pro Tag
6. Dörflinger, M.	40	Menarche 13 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 7—8 Tage	—	Grundumsatz + 81%, + 75%, + 48%. Mässig guter Ernährungszustand, ausgeprägte Vasolabilität. Diffuse Struma, Tachykardie (100), Glanzauge, seltener Lidschlag, Tremor.	Beginn der Behandl. G.U. + 48%, Bettruhe, eiweißarme Kost, Eiskravatte, Luminaletten.	16 Tage post M. 12 Tage ante M.	1200 ccm 1024	32/11 38 pro Tag
7. Donati, M.	51	Menarche 19 J. Menopause 43 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 4—5 Tage	7	Grundumsatz + 42%. Blasse, magere Frau, Knotenstruma, Tachykardie (98), Exophthalmus, Tremor, feuchte Haut, Lymphozytose.	noch nicht behandelt	Menopause	1700 ccm 1015	32/1 54 pro Tag

Name	Alter	Menstruationsverhältnisse, Beginn, Verlauf, Menopause, Gravidität		Klinisches Bild der Hyperthyreose	Stadium der Erkrankung und vorhergehende Therapie z. Z. der HVH.-Bestimmung	Termin der HVH.-Bestimmung innerhalb des Cyclus	Urin Tagesmenge spez. Gewicht	Prolanausscheidung in ME.
8. Furtwängler, E.	60	Menarche 16 J. Menopause 50 Menstruation: **alle 29 Tage** 3—4 Tage	5	Grundumsatz + 85%, + 72%. Blasse magere Frau, diffuse Struma, Tachykardie (100), Tremor, feuchte Haut, Lymphozytose.	Beginn der Behandlung Bettruhe, Luminaletten, eiweißarme Kost	Menopause	1700 ccm. 1015	32/1 54 pro Tag
9. Egger, A.	46	Menarche 15 J. Menstruation: **alle 21 Tage** 3 Tage Seit dem 44. Jahre unregelmäßig, auf Vitamin-C-Gaben wieder regelmäßig.	2	Grundumsatz + 85%, + 72%. Große knotige Struma, Durchfälle, Tremor, Exophthalmus, feuchte Haut. Schwerste Kreislaufinsuffizienz, mit Stauungslunge und Nebennierenrindenbeteiligung: Hypotonie und braune Pigmenierung.	Seit 2 Jahren unbeeinflußbarer Verlauf 1. 3 × 1 Tbl. tgl. seit 4 Tg. 2. nur Cardiaca 3. nur Cardiaca	2 T. p. M. 13 T. a. M. 20 T. p. M. 4 T. a. M. 15 T. p. M. 9 T. a. M.	540 ccm 165 ccm 825 ccm 1022	555/1 277/1 weniger als 55/1
10. Zeidler, E.	25	Menarche 12 J. Menstruation: **alle 27 Tage** 3—4 Tage	—	Grundumsatz + 35%, + 50%, + 27%. Mittelgroße diffuse Struma, starke Vasolabilität, Tachykardie (100—120), Tremor, Lymphozytose, Schwitzen.	Anfallsweise Tachykardien bis 120 Dijodtyrosin, eiweißarme Kost, Luminaletten	20 Tage post M. 8 Tage ante M.	1200 ccm 1005	33/1 40 pro Tag
11. Muser, A.	32	Menarche 13 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 3—4 Tage	1	Grundumsatz + 18%, + 25%. Guter Ernährungszustand, Vasolabilität, diffuse Struma beider Lappen, Tachykardie (140), Haarausfall, Tremor, Lymphozytose.	Vor 1/2 Jahr schwerer Basedow (+ 64% G. U.). Best. vor der Behandlung	16 Tage post M. 12 Tage ante M.	2615 ccm 1010	16/1 42 pro Tag
12. Simon, B.	30	Menarche 14 J. Menstruation: **alle 27—29 Tage** 2—3 Tage	—	Grundumsatz + 23%, + 35%. Blasse Frau in schlechtem Ernährungszustand, Struma diffusa, Tachykardie (110), Lidflattern, starker Tremor, Gewichtsabnahme, feuchte Haut.	Bisher leichter Verlauf, seit 1/4 Jahr Verschlimmerung des Zustandes Noch nicht behandelt	8—10 Tage p. M.	1700 ccm 1016	18/1 32 pro Tag
13. Kaiser, L.	42	Menarche 13 1/2 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 2—5 Tage	1	Grundumsatz + 26%, + 33%. Schlechter Ernährungszustand, Vasolabilität. Operierte Struma, Linker Seitenlappen vergrößert, Lidflattern, Tremor, Gewichtsabnahme.	Vor 1/2 Jahr Strumektomie wegen Basedow (G. U. angebl. + 50%) Keine Besserung der Allg. Ersch. noch nicht behandelt	26 Tage p. M.	1700 ccm 1015	16/1
14. Gleichauf, R.	41	Menarche 14 J. Menstruation: **alle 26 Tage** 5—6 Tage	—	Grundumsatz + 26%, + 40%. Magere Frau mit starker Vasolabilität. Geringe Struma diffusa des linken Seitenlappens. Glanzauge. Tachykardie (104), Gewichtsabnahme.	Seit einem Jahr Beginn der Allg. Erscheinungen, seit 1/1 J. Verschlimmerung noch nicht behandelt	24 Tage p. M.	650 ccm 1022	16/1 11 pro Tag

Name	Alter	Menstruationsverhältnisse, Beginn, Verlauf, Menopause, Gravidität		Klinisches Bild der Hyperthyreose	Stadium der Erkrankung und vorhergehende Therapie z. Z. der HVH.-Bestimmung	Termin der HVH.-Bestimmung innerhalb des Cyclus	Urin Tagesmenge spez. Gewicht	Prolanausscheidung in ME
15. Harth, A.	60	Menarche 17 1/2 J. Menopause 50 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 4—5 Tage	2	Grundumsatz + 47%, + 51%. Reduzierter Ernährungszustand, blasse feuchte Haut, Struma diffusa, Tachykardie (116), Glanzauge, starker Tremor, Gewichtsabnahme, Lymphozytose.	Seit 7 Monaten progredienter Verlauf Noch nicht behandelt	Menopause	750 ccm 1024	128/1 96 pro Tag
16. Schneider, M.	67	Menarche 14 J. Menopause 52 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 4 Tage	4	Grundumsatz + 64%, + 50%. Mäßiger Ernährungszustand, blasse Hautfarbe, Vasolabilität, doppelt faustgroße, harte Knotenstruma des Mittellappens, deutliche Pulsationen, Tachykardie (100 bis 120), Haarausfälle. Tremor, Lymphozytose. Dermographismus.	Vor 24 J. Strumektomie ohne Basedow-Symptome. Seit 6 J. neue Knotenbildung. Vor 2 Jahren eigenmächtige Jodsalbeneinreibung (2). Seitdem zunehmende Thyreotoxikose inf. Struma basedowifica	Menopause	850 ccm 1024	192/1 163 pro Tag
17. Brem, A.	35	Menarche 13 J. Menstruation: **alle 25 Tage** 4—5 Tage	2	Grundumsatz + 25%, + 31%. Ausreichender Ernährungszustand, Struma diffusa, Exophthalmus, seltener Lidschlag, Tremor, feuchte Haut, Dermographismus, Lymphozytose.	Seit 5 Mon. zunehmende Allg. Erschein. Vorangeh. Jodnatriumbehandlung. Noch nicht behandelt.	10 Tage post M.	950 ccm 1025	16/1 15 pro Tag
18. Wehrle, Th.	38	Menarche 12 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 3—4 Tage	3	Grundumsatz + 82%, + 63%, + 52%. Schlechter Ernährungszustand, starke Vasolabilität, Glanzauge, Exophthalmus, starker Tremor. Faustgroße derbe Struma (substernal).	Grundumsatz + 60%. Best. n. d. 12. Rö-Bestr., leichte Gew.-Zunahme, Puls um 96. Chineonal wechs. m. Dijodtyr, Rö-Bestr.	11 Tage post M.	2500 ccm 1011	16/1 40 pro Tag
19. Dold, F.	44	Menarche 20 J. Menstruation: **alle 28 Tage** 3—4 Tage	—	Grundumsatz + 53%, + 48%. Mäßiger Ernährungszustand. Starke Vasolabilität. Prall elastische Struma, Tachykardie (100—120). Glanzauge, Tremor, feuchte Haut. Arhythmie. Extrasystolen.	Schwer beeinflußbarer Zustand, Puls 160, starkes Schwitzen. Luminal und Dijodtyrosin wechselnd mit Chineonal	10 Tage post M.	800 ccm 1026	192/1 154 pro Tag
20. Ruf, B.	70	Menarche 15 J. Menopause seit 20 J. Menstruation: **alle 28—35 Tage** 8—10 Tage	—	Grundumsatz + 112%, + 60%. Sehr guter Ernährungszustand. Starke Vasolabilität. Tachykardie (100—120). Starker Exophthalmus, seltener Lidschlag, Tremor, feuchte Haut, Haarausfall.	Seit 18 J. unbeeinflußbar. Verlauf trotz Strumektomie vor 9 J. Seit Dijodtyrosingaben subj. Besserung Dijodtyrosin wechs. mit Luminal	Menopause	500 ccm 1026	128/1 64 pro Tag
21. Bohnenstengel	23	Seit 3 Jahren Dysmenorrhoen. Menstr. unregelmäßig, m. Pausen bis 4 Mon. 1—3 Tage	—	Grundumsatz + 60%, + 55%. Starke Vasolabilität, vegetative Störungen, weiche Struma, Hypophysärer Fettansatz, ovarielle Hypofunktion. Tremor, Lymphozytose.	Seit 3 Jahren unbeeinfl. Verlauf, trotz Progynon und Präphyson.	Intermenstrum	515 ccm 1026	12/1 23 pro Tag

E. Schrifttum.

1. Janssen und Loeser, Arch. exp. Path. u. Pharm. 163, 517 (1932).
2. Loeser, Kli. Wo. 1935, S. 4.
3. Klein, Kli. Wo. 1936.
4. Bauer, Kli. Wo. 1933, S. 1554.
5. Aron und Klein, Proc. Soc. Biol. 103, 702, 1930, und 105, 585, 1930.
6. Janssen und Loeser, Arch. exp. Path. u. Pharm. 163, 528 (1931).
7. Fellinger, Münch. med. Wschr. 1936, S. 1115.
8. Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 176, 705, 1935.
9. Smith und Moore, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 30, 735, 1933.
10. Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 176, 712, 1934.
11. Janssen und Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 163, 528, 1931.
12. Junkmann und Schoeller, Kli. Wo. 1932, S. 1176.
13. Loeb, Kli. Wo. 1932, S. 2156.
14. Oehme, Paal und Kleine, Kli. Wo. 1932, S. 1449—1451.
15. Müller, Eitel u. Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 179, 427, 1935.
16. Schittenhelm und Eisler, Z. f. d. ges. exp. Med. 95, 121, 1935.
17. Sturm u. Petsch, II. Internationale Kropfkonferenz in Bern 1933, S. 273.
18. Sturm und Schöning, Endokrinol. 1935, 16, S. 1—8.
19. Kuschinski, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 170, 514, 520, 1933.
20. Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 176, 719, 1934.
21. Loeser, Klin. Wschr. 1934, S. 533 und 1935, S. 4.
22. Loeser und Thompson, Endoktrinologie 14, 144, 1934.
23. Literatur siehe bei Müller, Eitel und Loeser: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 179, 427, 1935.
24. Collip und Anderson, Lancet 1934, S. 784.
25. Eitel u. Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 177, 745—749, 1935.
26. Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 184, 132, 1936.
27. Collip und Anderson, Lancet 1934, S. 78 und 784.
28. Collip und Anderson, J. of Physiol. 82, 11, 1934.
29. Eitel und Loeser, Klin. Wschr. 1934, S. 1734.
30. Eitel und Loeser, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 177, 743, 1935.
31. Rowlands und Parkes, Proc. Roy. Soc. London 120, 114, 1936.
32. Herold, Z. f. exp. Med. 90, 685, 1933.

33. Simon, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 180, 28, 1935.
34. Herold, Klin. Wschr. 1934, S. 1242—1244.
35. Scowen und Spence, J. of Physiol. 86, 113—114, 1936.
36. Literatur bei Collip und Anderson, J. of Amer. Med. Ass. 104, 965, 1935.
37. Schittenhelm, Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr. 21.
38. Schittenhelm, Klin. Wschr. 35, Nr. 12, S. 401.
39. Schittenhelm und Eisler, Klin. Wschr. 1932, S. 1092.
40. Geyer, Z. f. klin. Med. 1933, 124, 168.
41. Risak, Z. f. klin. Med. 127, 96, 1934.
42. Gaupp, Klin. Wschr. 1934, S. 1012.
43. Voß, Klin. Wschr. 1935, Nr. 25, S. 881.
44. E. P. Pick, Dtsch. med. Wschr. 1931, S. 1533.
45. B. v. Issekutz und B. v. Issekutz jun. Klin. Wschr. 1934, S. 1060.
46. B. Zondek, Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. 2. Aufl. 1935.
47. Evans, Monographie über: „The gonadotropic Hormon".
48. Kuschinski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 170, 510, 1933.
49. Siehe bei Zondek - Literatur Nr. 46.
50. Trendelenburg: Die Hormone I, S. 49, Berlin, Springer 1929.
51. Loeser, Klin. Wschr. 1935, S. 4.
52. Jeffcoate T. N. A. „Vorkommen von Hypophysenvorderlappenhormonen im Harn Nichtschwangerer". Lancet 1932, I. S. 662—665.
53. Hamburger, Proc. Soc. Biol. Paris 112, 99, 1933.
54. Lautenschläger, zit. nach B. Zondek „Die Hormone".
55. Butenandt, Klin. Wschr. 1934, 713 und 1935, 729.
56. Habs, Dtsch. med. Wschr. 1936, S. 1125.
57. H. Rudsit, Wien. klin. Wschr. 1934, II. 878.
58. Loeser, im Druck.
59. Loeb, Klin. Wschr. l. c.; Endocrinologie 19, 330 (1935).
60. Schneider, Dtsch. Z. f. Chir. 242, 197, 1934.
61. Schellong, Med. Klin. 1936, Nr. 26—28, 41 — 11.

Lebenslauf.

Ich wurde am 26. Oktober 1909 als Tochter des Ministerialrates Dr. jur. Hans Ludwig Bartning und dessen Ehefrau Erika, geb. Leichtlin, zu Karlsruhe in Baden geboren. Nach den 3 Vorschuljahren besuchte ich 3½ Jahre die höhere Mädchenschule, dann 6 Jahre das Mädchengymnasium der Lessingschule, Abtlg. Realgymnasium. Dort legte ich Ostern 1929 mein Abitur ab. Anschließend begann ich das Studium der Medizin im ersten Semester an der Universität Rostock, die folgenden vier Semester an der Universität Freiburg im Breisgau, wo ich das Physikum nach dem Sommer-Semester 1931 bestand. Während der klinischen Semester studierte ich im Sommer 1932 in Graz, in den übrigen in Freiburg, wo ich im Frühjahr 1935 mein Staatsexamen mit „sehr gut" bestand, nachdem ich in verschiedenen Ferien 6 Wochen an der Medizinischen Klinik in Freiburg, 8 Wochen im Kinderkrankenhaus in Karlsruhe und 10 Wochen in der Medizinischen Poliklinik famuliert hatte.

Als Medizinalpraktikantin war ich je ein halbes Jahr in der Kinderklinik und Medizinischen Klinik in Freiburg, wo ich seit meiner Bestallung am 1. Juli 1936 als Volontärassistentin tätig bin.

Gebrüder Leichtlin, Karlsruhe i. B.